

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-059646

(43)Date of publication of application : 05.03.1996

(51)Int.Cl.

C07D309/28
 A61K 31/35
 A61K 31/35
 A61K 31/35
 A61K 31/35
 A61K 31/35
 A61K 31/35
 A61K 31/35
 A61K 31/35
 C07D309/32
 C07D407/12
 C07D493/08
 C07D493/20
 //(C07D493/08
 C07D309:32
 C07D317:72)
 (C07D493/08
 C07D309:30
 C07D317:72)

(21)Application number : 06-211787

(71)Applicant : ISHIHARA SANGYO KAISHA LTD

(22)Date of filing : 12.08.1994

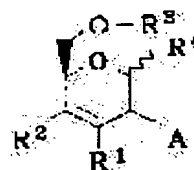
 (72)Inventor : KATO FUMINORI
 TSUKAMOTO MASAMITSU

 (54) ENOPYRANOSE DERIVATIVE OR ITS SALT AND INHIBITOR OF ALPHA-GLUCOSIDASE
 CONTAINING THE SAME

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject derivative, represented
 by a specific formula, having inhibiting actions on α -
 glycosidases and useful as an inhibitor of the α -
 glycosidases, a suppressant, etc., for immunological
 functions in treating cancer metastasis, AIDS, etc.

CONSTITUTION: A compound of formula I [R1 and R2
 are each H, formyl, carboxyl, a 1-8C alkoxy carbonyl,
 aminocarbonyl or a (substituted)1-8C alkyl; R3 is H,
 SO₃H or an acyl; R4 is hydroxy, OSO₃H, a 1-8C alkoxy
 or an acyloxy or, together with R3, may form a single
 bond; A is =O or OX (X is H, SO₃H or an acyl)], e.g. 1,6-
 anhydro-3,4-dideoxy-4-formyl- α -D-glycero-hex-3-
 enopyranos-2- ulose. Furthermore, the compound is
 preferably obtained by using, e.g. 1,6- anhydro-3,4-
 dideoxy-4-methyl- α -D-glycero-hex-3-enopyranos-2-
 ulose of formula II as a starting substance.



I



II

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

11.06.2001

 [Date of sending the examiner's decision of
 rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3566990

[Date of registration] 18.06.2004

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 8 - 5 9 6 4 6

(43) 公開日 平成 8 年 (1996) 3 月 5 日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C07D309/28				
A61K 31/35	ABC			
	ABE			
	ABF			
	ADN			

審査請求 未請求 請求項の数 9 F D (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平 6 - 2 1 1 7 8 7

(22) 出願日 平成 6 年 (1994) 8 月 12 日

(71) 出願人 0 0 0 0 0 3 5 4
石原産業株式会社
大阪府大阪市西区江戸堀一丁目 3 番 1 5 号

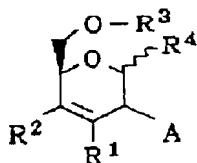
(72) 発明者 加藤 文法
滋賀県草津市西渋川二丁目 3 番 1 号 石原
産業株式会社中央研究所内

(72) 発明者 塚本 正満
滋賀県草津市西渋川二丁目 3 番 1 号 石原
産業株式会社中央研究所内

(54) 【発明の名称】 エノピラノース誘導体又はその塩、それらを含有する α -グルコシダーゼ阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 一般式 (I) で表わされるエノピラノース誘導体又はその塩、および当該化合物又はその塩を有効成分とする α -グルコシダーゼ阻害剤ならびに免疫機能抑制剤。



(I)

(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子、 $-CH_2O$ 基、 $-COR^5$ 基、又は C_{1-4} 、アルキル基であり、 R^3 は水素原子、 $-SO_2H$ 基又はアシル基であり、 R^4 は $-OH$ 基、 $-O-SO_2H$ 基、 C_{1-4} 、アルコキシ基又はアシルオキシ基であり、 R^5 及び R^6 は一緒になって単結合を形成してもよく、 A は $=O$ 基又は $-O-X$ 基であり、 X は水素原子、 $-SO_2H$ 基又はアシル基であり、 R^5 はヒドロキシ基、 C_{1-4} 、アルコキシ基、アミノ基等である]

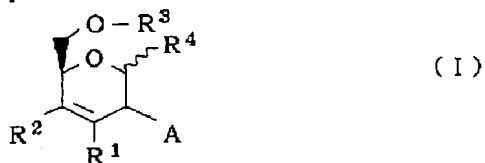
【効果】 一般式 (I) の化合物は生体内の糖鎖プロセ

ッシングに係る α -グルコシダーゼを阻害する。従って、癌転移、ウィルス性疾患、糖尿病、高脂血症、炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患などの治療薬として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

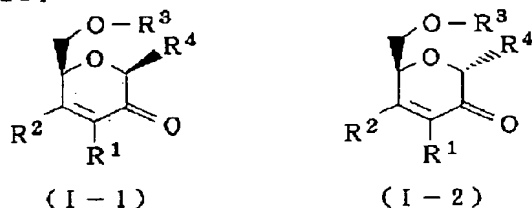
【化1】



(式中、R¹ 及び R² はそれぞれ独立に水素原子、ホルミル基、カルボキシル基、C₁-, アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、モノ若しくはジC₁-, アルキルアミノカルボニル基又はホルミル、ヒドロキシル、アシルオキシ、カルボキシル、C₁-, アルコキシカルボニル、アミノカルボニル又はモノ若しくはジC₁-, アルキルアミノカルボニルにより置換されたC₁-, アルキル基であり、R³ は水素原子、-SO₂H基又はアシル基であり、R⁴ はヒドロキシル基、-O-SO₂H基、C₁-, アルコキシ基又はアシルオキシ基であり、R³ 及び R⁴ は一緒になって単結合を形成してもよく、Aは=O基又は-O-X基であり、Xは水素原子、-SO₂H基又はアシル基であり、但し R¹ 及び R² が同時に水素原子でない) で表わされるエノピラノース誘導体又はその塩。

【請求項2】 一般式(I-1)又は(I-2)

【化2】



(式中、R¹、R²、R³ 及び R⁴ は請求項1と同じ定義である) で表わされる請求項1のエノピラノース誘導体又はその塩。

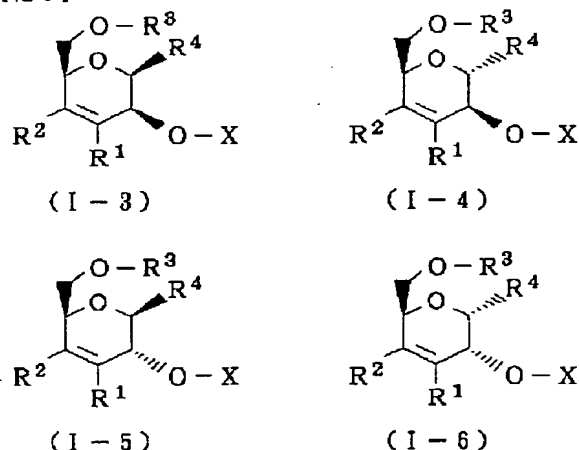
【請求項3】 一般式(I-1)又は(I-2)において、R¹ が水素原子であり、R² がホルミル基、カルボキシル基、C₁-, アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、モノ若しくはジC₁-, アルキルアミノカルボニル基又はホルミル、ヒドロキシル、アシルオキシ、カルボキシル、C₁-, アルコキシカルボニル、アミノカルボニル又はモノ若しくはジC₁-, アルキルアミノカルボニルにより置換されたC₁-, アルキル基であり、R³ は水素原子、-SO₂H基又はアシル基であり、R⁴ はヒドロキシル基、-O-SO₂H基、C₁-, アルコキシ基又はアシルオキシ基であり、R³ 及び R⁴ は一緒になって単結合を形成してもよい、請求項2のエノピラノース誘導体又はその塩。

【請求項4】 一般式(I-1)又は(I-2)において、R¹ が水素原子であり、R² がホルミル基、カルボキシル基又はヒドロキシメチル基であり、R³ が水素原

子であり、R⁴ がヒドロキシル基であるか、又は R³ 及び R⁴ が一緒になって単結合を形成している、請求項2のエノピラノース誘導体又はその塩。

【請求項5】 一般式(I-3)、(I-4)、(I-5)又は(I-6)

【化3】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴ 及び Xは請求項1と同じ定義である) で表わされる請求項1のエノピラノース誘導体又はその塩。

【請求項6】 一般式(I-3)、(I-4)、(I-5)又は(I-6)において、R¹ が水素原子であり、R² がホルミル基、カルボキシル基、C₁-, アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、モノ若しくはジC₁-, アルキルアミノカルボニル基又はホルミル、ヒドロキシル、アシルオキシ、カルボキシル、C₁-, アルコキシカルボニル、アミノカルボニル又はモノ若しくはジC₁-, アルキルアミノカルボニルにより置換されたC₁-, アルキル基であり、R³ は水素原子、-SO₂H基又はアシル基であり、R⁴ はヒドロキシル基、-O-SO₂H基、C₁-, アルコキシ基又はアシルオキシ基であり、R³ 及び R⁴ は一緒になって単結合を形成してもよく、Xは水素原子、-SO₂H基又はアシル基である、請求項5のエノピラノース誘導体又はその塩。

【請求項7】 一般式(I-3)、(I-4)、(I-5)又は(I-6)において、R¹ が水素原子であり、R² がホルミル基、カルボキシル基又はヒドロキシメチル基であり、R³ が水素原子であり、R⁴ がヒドロキシル基であるか、又は R³ 及び R⁴ が一緒になって単結合を形成し、Xが水素原子である、請求項5のエノピラノース誘導体又はその塩。

【請求項8】 一般式(I)のエノピラノース誘導体又はその塩を有効成分として含有するα-グルコシダーゼ阻害剤。

【請求項9】 一般式(I)のエノピラノース誘導体又はその塩を有効成分として含有する免疫機能抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はエノピラノース誘導体又はその塩、それらを含む α -グルコシダーゼ阻害剤又は免疫機能抑制剤に関する。より詳しくは、本発明は生体内の糖鎖プロセッシングに係わる酵素の阻害剤であって、糖蛋白質糖鎖プロセッシングの研究用試薬、更には癌転移、AIDSなどウイルス性疾患、糖尿病、高脂血症、炎症性疾患、自己免疫疾患、臓器移植時の拒絶反応およびアレルギー性疾患などの治療薬として有用である、エノピラノース誘導体又はその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】 α -グルコシダーゼ阻害剤としては、カスチノスベルミン、1-デオキシノジリマイシンなどが知られている。しかしながら、本発明の α -グルコシダーゼ阻害剤はそれらとは有効成分の化学構造が異なる。糖鎖プロセッシングに係わる酵素の阻害剤は、 α -グルコシダーゼ阻害剤であるカスチノスベルミンに代表されるように、癌転移抑制（Humphriesら、Cancer Research 46, 5251-5222, 1986）、自己免疫脳脊髄炎動物モデルに対する発症抑制（Willenborgら、J. Neuro1. Sci, 90, 77-85, 1989）、関節炎動物モデルに対する発症抑制（Willenborgら、Immunol. Cell Biol. 70, 369-377, 1992）、免疫応答に重要な細胞膜上主要組織適合抗原クラスI分子の発現抑制（Mooreら、J. Biologic. Chem. 268, 3809-3812, 1993）などへ利用できることが明らかになっている。加えて、日本公表特許公報（A）平4-500959には、自己免疫脳脊髄炎動物モデル、アジュバント関節炎モデル、組織移植片拒絶モデル、遅延型過敏症反応モデルに対して病態を改善する効果があることから、カスチノスベルミンによる動物またはヒト患者の抗炎症的および／または免疫抑制的治療方法が提示されている。さらに国際特許明細書WO 8703903には、AIDSウイルスなどレトロウイルス性病原に対する治療的薬剤としてカスチノスベルミンの使用が提示されている。その作用は、糖鎖のプロセッシング阻害の結果もたらされる感染細胞内におけるレトロウイルス複製の妨害、感染細胞上におけるウイルス性エンベロップ糖蛋白質の提示に伴う病原性効果の軽減として記述されている。また、ヨーロッパ特許明細書第202661号では、カスチノスベルミンによる高脂血症および過剰な脂質蓄積の防止ならびに糖尿病治療への利用が提示されている。これは、消化酵素阻害の結果、脂質合成阻害、複合糖の加水分解によるグルコース形成阻害がもたらされることによっている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】以上のように、癌転移、AIDSなどウイルス性疾患、糖尿病、高脂血症、炎症性疾患、自己免疫疾患、臓器移植時の拒絶およびア

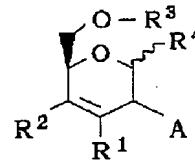
レルギー性疾患などの治療において、糖鎖プロセッシングに係わる酵素を阻害することが重要であると考えられる。そして、このような考えのもとに、 α -グルコシダーゼ阻害作用を有する医薬品の開発が望まれている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、 α -グルコシダーゼ阻害活性を指標として鋭意研究した結果、下記一般式（I）で表わされる化合物が優れた阻害作用を有していることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、一般式（I）

【0005】

【化4】

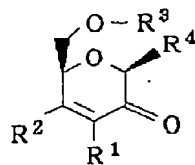


(I)

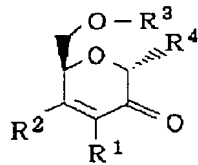
【0006】（式中、R¹ 及びR² はそれぞれ独立に水素原子、ホルミル基、カルボキシル基、C₁₋₄、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、モノ若しくはジC₁₋₄、アルキルアミノカルボニル基又はホルミル、ヒドロキシル、アシルオキシ、カルボキシル、C₁₋₄、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル又はモノ若しくはジC₁₋₄、アルキルアミノカルボニルにより置換されたC₁₋₄、アルキル基であり、R³ は水素原子、-SO₂H基又はアシル基であり、R⁴ はヒドロキシル基、-O-SO₂H基、C₁₋₄、アルコキシ基又はアシルオキシ基であり、R¹ 及びR² は一緒になって単結合を形成してもよく、Aは=O基又は-O-X基であり、Xは水素原子、-SO₂H基又はアシル基であり、但しR¹ 及びR² が同時に水素原子でない）で表わされるエノピラノース誘導体又はその塩、それらを有効成分として含有する α -グルコシダーゼ阻害剤又は免疫機能抑制剤に関する。一般式（I）には以下の立体構造が含まれる。

【0007】

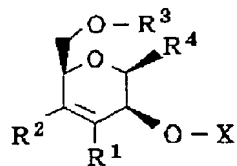
【化5】



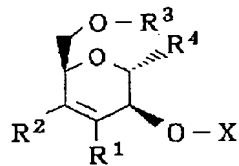
(I-1)



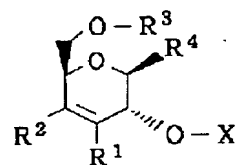
(I-2)



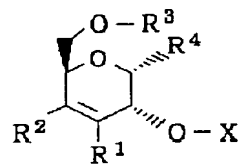
(I-3)



(I-4)



(I-5)



(I-6)

【0008】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及びXは前述の通りである)

ここで、 R^1 がヒドロキシル基の場合には、(I-1)と(I-2)とは互変異性体である。また、同様に(I-3)と(I-4)、(I-5)と(I-6)とは互変異性体である。 R^1 又は R^2 のC₁、アルキル基及びC₁、アルキル部分、また R^3 のC₁、アルコキシ基のアルキル部分は、炭素数1~8のアルキル基又はアルキル部分を意味する。それらは直鎖又は枝分れ鎖であってよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが挙げられる。 R^3 又はXのアシル基、 R^2 のアシルオキシにより置換されたC₁、アルキル基のアシル部分又は R^4 のアシルオキシ基のアシル部分は、カルボン酸に含まれる、RCOO-で表わされる基を意味する。ここでRは、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい単環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい単環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基である。

【0009】Rに含まれる前記鎖式炭化水素基としてはアルキル基、アルケニル基、アルキニル基などが挙げられ、前記単環式炭化水素基としてはシクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基などが挙げられ、前記多環式炭化水素基としては、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、インダニル基のような縮合型多環式炭化水素基又はアダマンチル基、ノルアダマンチル基、ノルボルナニル基、ノルボルナノニル基のような架橋型多環式炭化水素基が挙げられ、前記単環式複素環基としてはピロリル基、フランニル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、

ピロリニル基、ピロリジニル基、ジヒドロフランニル基、テトラヒドロフランニル基、ジヒドロチエニル基、テトラヒドロチエニル基、ピラドリニル基、ヒダントイニル基、オキサゾリニル基、イソオキサゾリニル基、イソオキサゾリジニル基、チアゾリニル基、チアゾリジニル基、ジオキサニル基、ジチアラニル基、ビリジニル基、ビリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ジヒドロビリジニル基、テトラヒドロビリジニル基、ピペリジニル基、ジヒドロオキソピリダジニル基、テトラヒドロオキソピリダジニル基、ジヒドロオキソピリミジニル基、テトラヒドロオキソピリミジニル基、ピペラジニル基、ジヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、ジヒドロジチエニル基、ジチアニル基、モルホリニル基などが挙げられ、前記多環式複素環基としては、チエノチエニル基、ジヒドロシクロペンタチエニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、テトラヒドロベンゾチエニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、テトラヒドロベンズイソオキサゾリル基、ベンゾジオキサニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、ベンゾジオキサニル基、キノキサリニル基のような縮合型多環式複素環基又はキヌクリジニル基のような架橋型多環式複素環基が挙げられる。

【0010】Rに含まれる置換されてもよい鎖式炭化水素基の置換基としてはハロゲン原子、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルキルチオ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールチオ基、アミノ基、アルキル基で置換されたアミノ基などが挙げられ、それらの置換基又はそれらの置換基に付随する置換基の数は1ヶであっても2ヶ以上であってもよく、2ヶ以上の場合それらの置換基は同一であっても異なってもよい。また、Rに含まれる置換されてもよい単環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい単環式複素環基及び置換されてもよい多環式複素環基の置換基としてはハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルキルチオ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールチオ基、アミノ基、アルキル基で置換されたアミノ基、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシル基などが挙げられ、それら置換基又はそれらの置換基に付随する置換基の数は1ヶであっても2ヶ以上であってもよく、2ヶ以上の場合それらの置換基は同一であっても異なってもよい。

【0011】Rに含まれるアルキル基並びにアルキル部分としては、炭素数1~20のもの、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、デシル基、ノナデシル基などが挙げられ、それらは直鎖又は枝分れ脂肪鎖の構造異性のものも含む。Rに含まれるアルケニル基としては、炭素数が2~20のもの、例えばビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、デセニル基、ノナデセニル基などが挙げられ、またそれらは直鎖又は枝分れ脂肪鎖の構造異性のものも含む。Rに含まれるアルキニル基としては、炭素数が2~20のもの、例えばエチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、デシニル基、ノナデシニル基などが挙げられ、またそれらは直鎖又は枝分れ脂肪鎖の構造異性のものも含む。Rに含まれるシクロアルキル基並びにシクロアルキル部分としては、炭素数3~8のもの、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基などが挙げられる。Rに含まれるシクロアルケニル基並びにシクロアルケニル部分としては、炭素数5~8のもの、例えば、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロオクテニル基などが挙げられる。更にRに含まれるハロゲン原子としては弗素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子が挙げられる。Rに含まれるアリール基並びにアリール部分としては、フェニル基、チエニル基、フラニル基、ピリジル基、ナフチル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフラニル基、キノリニル基などが挙げられる。

【0012】一般式(I)で表わされるエノピラノース誘導体の塩としては、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウムのようなアルカリ土類金属塩、アミン塩などがあげられる。本発明の有効成分であるエノピラノース誘導体又はその塩は、以下の化合物群であることが望ましい。

(1) 一般式(I-1)又は(I-2)において、R¹が水素原子であり、R²がホルミル基、カルボキシル基、C₁-, アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、モノ若しくはジC₁-, アルキルアミノカルボニル基又はホルミル、ヒドロキシル、アシルオキシ、カルボキ

シル、C₁-, アルコキシカルボニル、アミノカルボニル又はモノ若しくはジC₁-, アルキルアミノカルボニルにより置換されたC₁-, アルキル基であり、R³は水素原子、-SO₂H基又はアシル基であり、R⁴はヒドロキシル基、-O-SO₂H基、C₁-, アルコキシ基又はアシルオキシ基であり、R³及びR⁴は一緒になって単結合を形成してもよいエノピラノース誘導体又はその塩。

(2) 一般式(I-1)又は(I-2)において、R¹が水素原子であり、R²がホルミル基、カルボキシル基又はヒドロキシメチル基であり、R³が水素原子であり、R⁴がヒドロキシル基であるか、又はR³及びR⁴が一緒になって単結合を形成しているエノピラノース誘導体又はその塩。

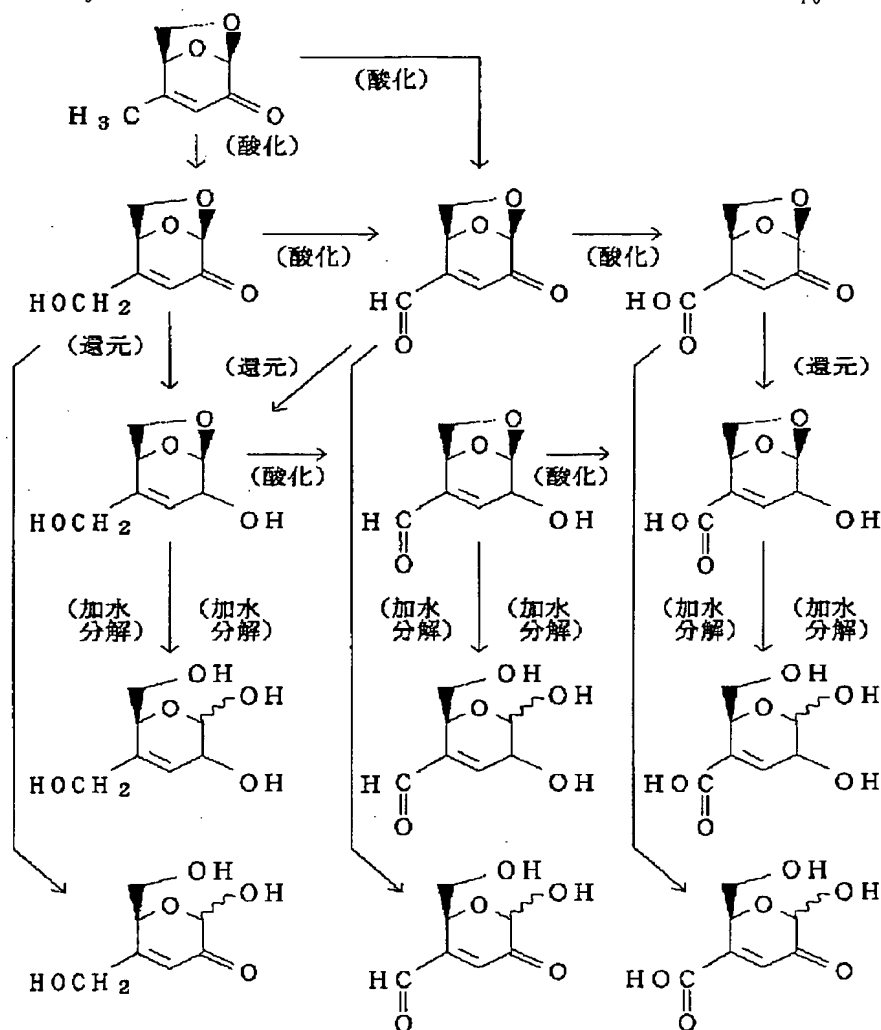
(3) 一般式(I-3)、(I-4)、(I-5)又は(I-6)において、R¹が水素原子であり、R²がホルミル基、カルボキシル基、C₁-, アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、モノ若しくはジC₁-, アルキルアミノカルボニル基又はホルミル、ヒドロキシル、アシルオキシ、カルボキシル、C₁-, アルコキシカルボニル、アミノカルボニル又はモノ若しくはジC₁-, アルキルアミノカルボニルにより置換されたC₁-, アルキル基であり、R³は水素原子、-SO₂H基又はアシル基であり、R⁴はヒドロキシル基、-O-SO₂H基、C₁-, アルコキシ基又はアシルオキシ基であり、R³及びR⁴は一緒になって単結合を形成してもよく、Xは水素原子、-SO₂H基又はアシル基であるエノピラノース誘導体又はその塩。

(4) 一般式(I-3)、(I-4)、(I-5)又は(I-6)において、R¹が水素原子であり、R²がホルミル基、カルボキシル基又はヒドロキシメチル基であり、R³が水素原子であり、R⁴がヒドロキシル基であるか、又はR³及びR⁴が一緒になって単結合を形成し、Xが水素原子であるエノピラノース誘導体又はその塩。

【0013】一般式(I)で表わされるエノピラノース誘導体又はその塩は、例えば以下に示す反応により取得することができる。

【0014】

【化6】



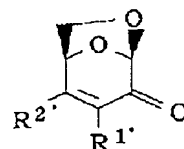
【 0 0 1 5 】メチル基のヒドロキシメチル基への酸化には、酸化剤として二酸化セレン、一重項酸素酸化、クロム酸などが使用される。メチル基又はヒドロキシメチル基のホルミル基への酸化には酸化剤として二酸化セレン、酸化クロム、二酸化マンガンなどが使用される。また、メチル基、ヒドロキシメチル基又はホルミル基のカルボキシル基への酸化には、酸化剤として次亜塩素酸、塩化ルテニウム、酸化クロムなどが使用される。これらの酸化反応は原料化合物と酸化剤とを1モル：1～10モルの割合で混合することにより達成される。反応温度は0～150℃、望ましくは25～100℃であり、反応時間は0.5～24時間である。また、これらの酸化反応は酵素を使用して行われてもよい。酸化反応によって得られるそれぞれの化合物は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤によりピラノース環2位を還元することができる。これら還元反応は原料化合物と還元剤とを1モル：0.3～1モルの割合で混合することにより達成される。反応温度は-78～+50℃、望ましくは-20～+15℃であり、反応時間は5～60分である。これら還元反応のうち、ホルミル基の化合物は反応条件によりヒドロキシメチル

30 基の化合物に還元されることもある。酸化又は還元された化合物は、更にピラノース環 1 位及び 6 位を加水分解することができる。加水分解反応は酸の存在下に原料化合物と水とを混合することにより達成される。反応温度は 0 ~ 150℃、望ましくは 25 ~ 110℃であり、反応時間は 1 ~ 12 時間である。

【００１６】出発物質である１，６－アンヒドロ－３，４－ジデオキシ－４－メチル－β－Ｄ－グリセロ－ヘキソ－３－エノピラノース－２－ウロースに代えて次の化合物を使用することができる。

40 【 0 0 1 7 】

【化 7】



【0018】(R' 及び R'' はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基であり、但し R' 及び R'' が同時に水素原子ではない)

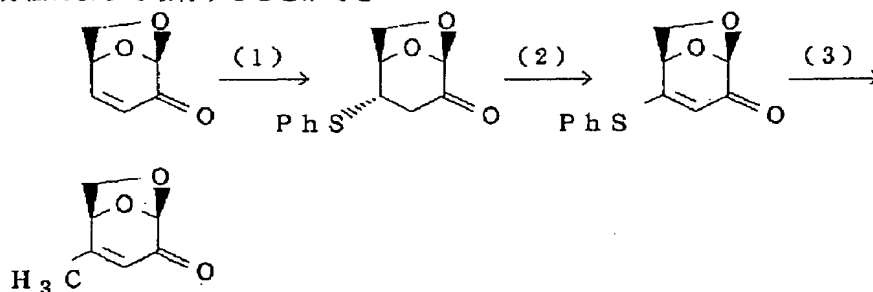
それらの化合物はヨーロッパ特許出願公開公報 E P 0 5 6 0 0 5 5 A に記載された方法によって取得することが

できる。また、出発物質の一つ、1, 6-アンヒドロ-3, 4-ジデオキシ-4-メチル-β-D-グリセロ-ヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロースは公知の化合物であるが、次の方法によって取得することができる。

る。

【0019】

【化8】



【0020】参考例1 1, 6-アンヒドロ-3, 4-ジデオキシ-4-メチル-β-D-グリセロ-ヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロースの合成

(1) 1, 6-アンヒドロ-3, 4-ジデオキシ-4-S-フェニルチオ-β-D-エリスロ-ヘキソエノピラノース-2-ウロースの合成

1, 6-アンヒドロ-3, 4-ジデオキシ-β-D-グリセロ-ヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロース 20 g とチオフェノール 2.9, 4 ml の乾燥クロロホルム溶液に、0℃でトリエチルアミン 2.5 ml を加えた。反応溶液を室温で30分攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。得られたシロップ状の粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）で精製し、目的物を 5.3 g 得た。

【0021】(2) 1, 6-アンヒドロ-3, 4-ジデオキシ-4-フェニルチオ-β-D-グリセロ-ヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロースの合成

上記(1)で得た1, 6-アンヒドロ-3, 4-ジデオキシ-4-S-フェニルチオ-β-D-ヘキソエノピラノース-2-ウロース 5.3 g の乾燥四塩化炭素溶液 50 ml に0℃で、N-クロロスクシイミド 3.3 g を加え、室温で5時間攪拌した。得られた反応溶液をセライトで濾過し、濾液を5%炭酸水素ナトリウム 500 ml で1回洗浄した。更に飽和食塩水 500 ml で2回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られたシロップ状の粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキ

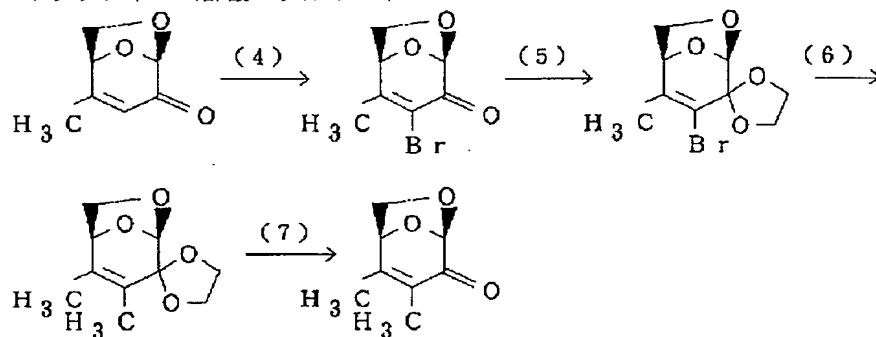
サン＝1：9）で精製し、目的物 4.2 g を得た。

【0022】(3) 1, 6-アンヒドロ-3, 4-ジデオキシ-4-メチル-β-D-グリセロ-ヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロースの合成

窒素ガスの不活性雰囲気下、0℃で第一ヨウ化銅 3.2, 9 g に乾燥テトラヒドロフラン 800 ml 中で、メチルリチウム（ジエチルエーテル溶液、1.5 M）230 ml を徐々に加え、15分攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却し、上記(2)で得た1, 6-アンヒドロ-3, 4-ジデオキシ-4-フェニルチオ-β-D-グリセロ-ヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロース 4.0 g の乾燥テトラヒドロフラン溶液 100 ml を徐々に加えた。更に15分攪拌した後、少量の塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で30分攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物に酢酸エチル 800 ml を加え、飽和食塩水 500 ml で2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られたシロップ状の粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：3）で精製し、目的物 1.2 g を得た。さらに、1, 6-アンヒドロ-3, 4-ジデオキシ-3, 4-ジメチル-β-D-グリセロ-ヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロースは次の方法によって取得することができる。

【0023】

【化9】



【0024】参考例2 1, 6-アンヒドロ-3, 4-ジデオキシ-3, 4-ジメチル-β-D-グリセロ-ヘ

13

キソ-3-エノピラノース-2-ウロースの合成

(4) 1, 6-アンヒドロ-3-プロモ-3, 4-ジデオキシ-4-メチル-β-D-グリセロ-ヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロースの合成

上記(3)で得た1, 6-アンヒドロ-3, 4-ジデオキシ-4-メチル-β-D-グリセロ-ヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロース1gの乾燥四塩化炭素溶液40mlに、-20℃で臭素0.74mlの四塩化炭素溶液5mlを加えた。0℃で15分攪拌し、トリエチルアミン3mlを滴下して加えた。室温で10分攪拌した後、少量の水を加え塩化メチレン200mlで抽出した。飽和食塩水200mlで2回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られたシロップ状の粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3)で精製し、目的物を1.2g得た。このもののNMRの分析値は次のとおり。

【0025】¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 2.22 (3H, s); 3.76 (1H, d, J=7.2Hz); 3.91 (1H, dd, J=7.2, 4.4Hz); 4.96 (1H, d, J=4.4Hz); 5.51 (1H, s)

【0026】(5) 1, 6-アンヒドロ-3-プロモ-3, 4-ジデオキシ-4-メチル-β-D-グリセロ-ヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロース エチレンアセタールの合成

上記(4)で得た1, 6-アンヒドロ-3-プロモ-3, 4-ジデオキシ-4-メチル-β-D-グリセロ-ヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロース1.17gとエチレングリコール3ml、パラトルエンスルホン酸0.1gの乾燥トルエン溶液70mlを1時間加熱還流した。反応溶液を室温にまで冷却し、70mlの酢酸エチルを加えた。この溶液を飽和食塩水200mlで2回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られたシロップ状の粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)で精製し、1.25gの目的物を得た。このもののNMRの分析値は次のとおり。

【0027】¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 1.90 (3H, s); 3.72 (1H, dd, J=6.4, 3.6Hz); 3.75 (1H, d, J=6.4Hz); 4.02 (1H, m); 4.15 (1H, m); 4.28 (2H, m); 4.66 (1H, d, J=3.6Hz); 5.24 (1H, s)

【0028】(6) 1, 6-アンヒドロ-3, 4-ジデオキシ-3, 4-ジメチル-β-D-グリセロ-ヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロース エチレンアセタールの合成

窒素ガスの不活性雰囲気下-78℃で、上記(5)でえた1, 6-アンヒドロ-3-プロモ-3, 4-ジデオキシ

14

シ-4-メチル-β-D-グリセロ-ヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロース エチレンアセタール1.25gの乾燥テトラヒドロフラン溶液60mlにn-ブチルリチウム(ヘキサン溶液、1.6M)3.6mlを徐々に加え、10分間攪拌した。この反応溶液にヨウ化メチル1.48ml、HMPA1.65mlの乾燥テトラヒドロフラン溶液5mlを徐々に加えた。10分間攪拌した後、ドライアイス浴を外し更に15分攪拌した。この反応混合物に少量の飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、減圧下で溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル200mlで抽出し、飽和食塩水200mlで2回洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、得られたシロップ状の粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)で精製し、目的物を0.76g得た。このもののNMRの分析値は次のとおり。

【0029】¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 1.60 (3H, s); 1.73 (3H, s); 3.67 (1H, d, J=6.0Hz); 3.70 (1H, dd, J=6.0, 3.6Hz); 3.98~4.18 (4H, m); 4.48 (1H, d, J=3.6Hz); 5.18 (1H, s)

mp. 131~134℃

【0030】(7) 1, 6-アンヒドロ-3, 4-ジデオキシ-3, 4-ジメチル-β-D-グリセロ-ヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロースの合成

上記(6)で得た1, 6-アンヒドロ-3, 4-ジデオキシ-3, 4-ジメチル-β-D-グリセロ-ヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロース エチレンアセタール1.05gのクロロホルム溶液5mlに、水5mlとトリフルオロ酢酸10mlを加え、室温で5分間攪拌した。この反応混合物を1規定の水酸化ナトリウムで中和し、クロロホルム200mlで抽出した。飽和食塩水200mlで2回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られたシロップ状の粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3)で精製し、目的物を0.8g得た。このもののNMRの分析値は次の通り。

【0031】¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 1.76 (3H, s); 2.01 (3H, s); 3.66 (1H, d, J=6.8Hz); 3.87 (1H, dd, J=6.8, 4.4Hz); 4.78 (1H, d, J=4.4Hz); 5.35 (1H, s)

【0032】また、前記参考例1(3)において、メチルリチウムの代りにエチルリチウム、プロピルリチウムなどのアルキルリチウムを用いれば、R¹がメチル以外のアルキル基を有する化合物を取得することができる。またアルキルリチウムの代りにグリニャール試薬を用いることもできる。R¹がメチル以外のアルキル基を有する化合物を取得するには、前記参考例2(6)において

ヨウ化メチルの代りにヨウ化エチル、ヨウ化プロピルなどのアルキルヨウ化物を用いればよい。R¹ 及び/又は R² のカルボキシル基はエステル化又はアミド化することができる。エステル化の反応は、カルボキシル基を有する一般式 (I) の化合物と炭素数 1 ~ 8 のアルコールとを脱水剤の存在下又は非存在下に混合することにより達成される。この時の反応温度は - 2 0 °C ~ + 6 0 °C であり、反応時間は 1 ~ 2 4 時間である。アミド化の反応は、カルボキシル基を有する一般式 (I) の化合物とアンモニア、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミン又は同ジ (アルキル) アミンとを混合することにより達成される。この時の反応温度は 0 °C ~ 1 5 0 °C であり、反応時間は 1 ~ 2 4 時間である。また、R¹ 及び/又は R² のヒドロキシル基はアシル化することができる。アシル化の反応は、ヒドロキシル基を有する一般式 (I) の化合物とカルボン酸又はその反応性誘導体とを混合することにより達成される。カルボン酸の反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物又はエステルが挙げられ、反応に酸ハロゲン化物を使用する場合には塩基が使用される。この時の反応温度は - 2 0 °C ~ + 5 0 °C であり、反応時間は 1 ~ 2 4 時間である。R¹ が水素原子の場合、すなわちエノピラノース環の 6 位がヒドロキシル基である場合、R¹ がヒドロキシル基である場合、又は X が水素原子の場合、すなわちエノピラノース環 2 位がヒドロキシル基である場合には、それらヒドロキシル基をアシル化することができる。アシル化の反応は前記 R¹ 及び/又は R² のヒドロキシル基のアシル化と同様の方法で達成される。また、それらヒドロキシル基は硫酸化することができる。硫酸化の反応は、ヒドロキシル基を有する一般式 (I) の化合物と SO₃、-ピリジン コンプレックスとを混合することにより達成される。このときの反応温度は - 3 0 °C ~ + 2 5 °C、望ましくは - 1 0 ~ 0 °C であり、反応時間は 1 ~ 2 4 時間である。反応にはピリジンなどの溶媒を用いることができる。

【0033】前記一般式 (I) で表わされるエノピラノース誘導体又はその塩は、 α -グルコシダーゼ阻害活性を有し、また、免疫機能抑制活性も有する。 α -グルコシダーゼ阻害剤としては、癌転移抑制剤、ウイルス性疾患、糖尿病、高脂肪血症、炎症性疾患、自己免疫疾患、拒絶反応およびアレルギー性疾患治療剤として使用することができる。前記一般式 (I) で表されるエノピラノース誘導体又はその塩を医薬の有効成分として用いる場合、患者の年齢、体重、病気の性質と程度、投与経路などの投与条件の違いにより一概に規定できないが、その投与量は通常、成人 1 日当たり約 5 0 m g ~ 5 0 0 0 m g であり、経口的ないし非経口的に投与される。薬剤投与は、経口、静脈内、筋肉内、関節腔内、組織内、皮膚経路、粘膜経路などの方法でおこなうことができる。投与剤形としては、末剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、注射剤、点鼻剤、懸濁剤、滴剤、

軟膏剤、シロップ、舌下錠、座剤、持続性放出製剤などがあげられる。これらは、通常の医薬の場合と同様に、通常の医薬上許容される製剤担体を用い、常法により製造することができる。

【0034】

【実施例】以下に本発明に係る化合物の合成例を記載する。

合成例 1 1, 6-アンヒドロ-3, 4-ジデオキシ-4-ホルミル- β -D-グリセローヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロース (化合物 No. 5) の合成

1, 6-アンヒドロ-3, 4-ジデオキシ-4-メチル- β -D-グリセローヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロース 1. 5 g の乾燥 1, 4-ジオキサン溶液 7 0 m l に二酸化セレン 1. 5 g を加えた。この反応混合物を窒素ガスの不活性雰囲気下、2 0 時間加熱還流した。薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィーで原料の消失を確認した後、反応溶液を室温にまで冷却し、生じた沈殿をセライトで濾過することにより除いた。濾液を減圧下で濃縮し、得られたシロップ状の粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) で精製し、目的物を 3 0 0 m g 得た。このものの NMR の分析値は次の通り。

【0035】¹H NMR (CDCl₃, 4 0 0 M H z): 3. 7 1 (1 H, d, J=6. 8 H z); 3. 9 8 (1 H, dd, J=6. 8, 4. 4 H z); 5. 4 3 (1 H, d, J=4. 4 H z); 5. 4 4 (1 H, d, J=1 2 H z); 6. 6 4 (1 H, d, J=1. 2 H z); 9. 8 2 (1 H, s)

合成例 2 1, 6-アンヒドロ-3, 4-ジデオキシ-4-カルボキシル- β -D-グリセローヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロース (化合物 No. 6) の合成
上記合成例 1 で得られた 1, 6-アンヒドロ-3, 4-ジデオキシ-4-ホルミル- β -D-グリセローヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロース 3 0 0 m g のアセトニトリル 3 m l の溶液に、7. 5 % のリン酸水素ナトリウム水溶液 1. 2 m l と 3 5 % 過酸化水素水溶液 0. 1 3 m l を加えた。得られた混合溶液に 1 0 °C 以下で亜硫酸ナトリウム 2 7 0 m g を 3 m l の水に溶かして徐々に加えた。一時間攪拌し、酸素ガスの発生が止んだところで亜硫酸ナトリウム 1 0 0 m g を加え過剰の過酸化水素を分解した。この反応混合物を 1 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチル 5 0 m l を加え、室温で 3 0 分攪拌した。有機層を分離し、さらに同様の抽出操作を 2 回繰り返した。得られた有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られたシロップ状の生成物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=4:1) で精製し、1 8 0 m g の目的物を得た。このものの NMR の分析値は次の通り。

【0036】¹H NMR (CD₃OD, 4 0 0 M H z): 3. 7 5 (1 H, d, J=7. 1 H z); 3. 9

17

1 (1H, dd, J=7.1, 4.9 Hz); 5.24 (1H, d, J=1.6 Hz); 5.38 (1H, d, J=4.9 Hz); 6.41 (d, J=1.6 Hz)

合成例 3 1,6-アンヒドロ-3,4-ジデオキシ-4-ヒドロキシメチル-β-D-スレオ-ヘキソ-3-エノピラノース (化合物 No. 29) の合成

1,6-アンヒドロ-3,4-ジデオキシ-4-ホルミル-β-D-グリセロ-ヘキソ-3-エノピラノース-2-ウロース 307mg のメタノール溶液 15ml に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム 151mg を徐々に加え 30分攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=2.0:1) で精製し、188mg の目的物を得た。このものの NMR の分析値は次の通り。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 3.81 (1H, dd, J=6.4, 3.6 Hz); 3.85 (1H, d, J=6.4 Hz); 4.13 (1H, d, J=13.6, 1.6 Hz); 4.17 (1H, d

18

t, J=13.6, 1.6 Hz); 4.35 (1H, m); 4.73 (1H, d, J=3.6 Hz); 5.52 (1H, m); 5.58 (1H, m)

上記合成例 3 の場合に準じて下記の化合物が合成されたが、それらの物性値を記載する。

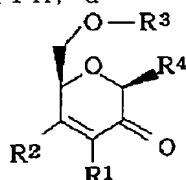
【0037】 1,6-アンヒドロ-3,4-ジデオキシ-4-カルボキシル-β-D-スレオ-ヘキソ-3-エノピラノース (化合物 No. 31)

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): 3.76 (1H, dd, J=6.4, 4.4 Hz); 3.86 (1H, d, J=6.4 Hz); 4.36 (1H, br, s); 5.03 (1H, d, J=4.4 Hz); 5.37 (1H, t, J=2.2 Hz); 6.32 (1H, t, J=2.2 Hz)

本発明の有効成分であるエノピラノース又はその塩の代表例を表 1 及び表 2 に記載する。

【0038】

【表 1】

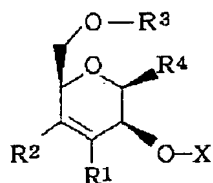


(I-1)

化合物No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	-CH ₂ OH	H	単結合	
2	-CHO	H	単結合	
3	-COOH	H	単結合	
4	H	-CH ₂ OH	単結合	
5	H	-CHO	単結合	
6	H	-COOH	単結合	
7	H	-COOC ₂ H ₅	単結合	
8	H	-CONH ₂	単結合	
9	H	-CON(CH ₃) ₂	単結合	
10	H	-CH ₂ CH ₂ OH	単結合	
11	H	-CH ₂ CHO	単結合	
12	H	-CH ₂ O-COCH ₃	単結合	
13	H	-CH ₂ COOH	単結合	
14	H	-CH ₂ COOCH ₃	単結合	
15	H	-CH ₂ CONH ₂	単結合	
16	H	-CH ₂ CONHCH ₃	単結合	
17	H	-CH ₂ OH	H	-OH
18	H	-CHO	H	-OH
19	H	-COOH	H	-OH
20	H	-COOH	-SO ₃ H	-OH
21	H	-COOH	-SO ₃ Na	-OH
22	H	-COOH	-COCH ₃	-O-COCH ₃
23	H	-COOH	H	-O-SO ₃ H
24	H	-COOH	H	-OCH ₃
25	H	-(CH ₂) ₆ OH	単結合	

【0039】

50 【表 2】



(I-3)

化合物No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X
26	-CH ₂ OH	H	単結合		H
27	-CHO	H	単結合		H
28	-COOH	H	単結合		H
29	H	-CH ₂ OH	単結合		H
30	H	-CHO	単結合		H
31	H	-COOH	単結合		H
32	H	-COOC ₂ H ₅	単結合		H
33	H	-CONH ₂	単結合		H
34	H	-CON (CH ₃) ₂	単結合		H
35	H	-CH ₂ CH ₂ OH	単結合		H
36	H	-CH ₂ CHO	単結合		H
37	H	-CH ₂ O-COCH ₃	単結合		H
38	H	-CH ₂ COOH	単結合		H
39	H	-CH ₂ COOCH ₃	単結合		H
40	H	-CH ₂ CONH ₂	単結合		H
41	H	-CH ₂ CONHCH ₃	単結合		H
42	H	-CH ₂ OH	H	-OH	H
43	H	-CHO	H	-OH	H
44	H	-COOH	H	-OH	H
45	H	-CH ₂ OH	単結合		-SO ₃ H
46	H	-CH ₂ OH	単結合		-COCH ₃
47	H	-CHO	単結合		2-ベンザルカルボニル
48	H	-CHO	単結合		ベンゾイル
49	H	-COOH	単結合		2-フランカルボニル
50	H	-COOH	単結合		シロマリカルボニル

【0040】試験例1 (α-グルコシダーゼ阻害活性)
 4-ニトロフェニル-α-D-グルコピラノシドを基質としてα-グルコシダーゼを作用させ、加水分解させて遊離する4-ニトロフェノールを比色法で定量することにより測定した。即ち、40mU/mlのα-グルコシダーゼ溶液(10mMリン酸緩衝液、pH7.2に溶解)0.01mlと検体を含む溶液(10mMリン酸緩衝液、pH7.2に溶解)0.01mlを混合した後、1.5mg/mlの基質溶液(10mMリン酸緩衝液、pH7.2に溶解)0.08mlを加えて反応を開始した。37℃、60分間反応後、1M炭酸ナトリウム0.1mlを加えて反応を停止させ、405nmにおける吸光度を測定した。検体を含む反応液の吸光度(A)と含まない反応液の吸光度(B)を測定し、阻害率を(B-A)/B×100により算出し、α-グルコシダーゼ活性を50%阻害する濃度(IC₅₀)を求めた。その試験結果を表3に示す。なお、α-グルコシダーゼはサッカロミセス属(*Saccharomyces* sp.)由来のものを用いた。表3の結果は、本発明における有効成

分化合物がα-グルコシダーゼ阻害活性を有することを示している。

【0041】

【表3】

α-グルコシダーゼ阻害活性 IC₅₀値(μg/ml)

化合物No.	IC ₅₀ 値(μg/ml)
5	17
6	5.2
29	130

【0042】試験例2 (免疫抑制活性)

(a) マウス胸腺細胞を用いた幼若化反応に及ぼす作用
 BALB/cマウス胸腺細胞を用いて、コンカナバリンA(以下ConAと略す。ベクターラボラトリーズ社製、製品No. L-1000)刺激によるリンパ球幼若化反応に及ぼす一般式(1)の化合物の作用を検討した。即ち、胸腺細胞4×10⁵個をConA(5μg/ml)及び一般式(1)の化合物と共に10%牛胎児血清を含むRPMI1640溶液(以下10%FCS-R

P M I 液と略す) にて 9 6 穴マイクロプレート内に 4 8 時間培養した (インキュベーター中、5 % C O₂、3 7 ℃)。その後、0. 5 μ C i の ³ H - T d R (以下 ³ H - T d R と略す) を添加し、さらに 4 時間培養後、セルハーベスターにて細胞を採取し、細胞内に取り込まれた ³ H - T d R の放射活性 (d p m) を測定した。これらの測定された ³ H - T d R の細胞内への取込み量を胸腺細胞の幼若化反応の指標とし、一般式 (I) の化合物の各濃度 (0. 0 0 1 ~ 1 0 0 0 μ g / m l) での放射活性値を C o n A 単独処理の対照値と比較して、I C₅₀ 値を算定し、この結果を表 4 に示した。この表 4 において、胸腺細胞の結果を (a) として示す。これらの基本操作については、細胞免疫実験操作法、1 4 4 ~ 1 4 6 頁 (今井勝行他訳、理工学社出版、1 9 8 2 年) を参考とした。

【 0 0 4 3 】 (b) マウスリンパ球混合培養反応に及ぼす作用

B A L B / c 及び C 5 7 B L / 6 マウスの脾臓細胞を用いて、2 方向性のリンパ球混合培養反応に及ぼす一般式 (I) の化合物の作用を検討した。即ち、両系のマウスの脾臓細胞各々 5 × 1 0⁵ 個を混合し、一般式 (I) の化合物と共に 1 0 % F C S - R P M I 液にて 9 6 穴マイクロプレート内に 4 8 時間培養した (インキュベーター中、5 % C O₂、3 7 ℃)。その後、0. 5 μ C i の ³ H - T d R を添加し、更に 1 6 ~ 1 8 時間培養後、セルハーベスターにて細胞を採取し、細胞内に取り込まれた ³ H - T d R の放射活性 (d p m) を測定した。これら

の測定された ³ H - T d R の細胞内への取込み量をリンパ球混合培養反応の指標とし、一般式 (I) の化合物の各濃度 (0. 0 0 1 ~ 1 0 0 0 μ g / m l) での放射活性値を無処理の対照値と比較して、I C₅₀ 値を算定し、この結果を表 4 に示した。この表 4 において、リンパ球混合培養反応の結果を (b) として示す。これらの基本操作については、細胞免疫実験操作法、1 4 7 ~ 1 4 9 頁 (今井勝行他訳、理工学社出版、1 9 8 2 年) を参考とした。

【 0 0 4 4 】

【表 4】

化合物No.	免疫抑制活性	
	I C ₅₀ 値 (μg/ml)	
	(a)	(b)
5	0. 0 3 9	0. 5 9
6	0. 2 0	2. 2
29	7 2	1 3 0

【 0 0 4 5 】 [毒性] D B A / 1 j マウス、6 周齢、雄に本発明における有効成分化合物 (1 0 m g / k g) を投与して死亡を調べた。その結果、投与したすべての化合物において 2 4 時間後の死亡例はなかった。

【 0 0 4 6 】

【発明の効果】本発明によれば、公知の α - グルコシダーゼ阻害剤とは化学構造が異なる新しいタイプの α - グルコシダーゼ阻害剤が提供され、また免疫機能抑制剤も提供される。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

ADP

ADU

ADY

AED

C07D309/32

407/12

307

493/08

B

493/20

// (C07D493/08

309:32

317:72)

(C07D493/08

309:30

317:72)